



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **06016601 A**(43) Date of publication of application: **25 . 01 . 94** ✓

(51) Int. Cl.

C07C217/90
A61K 31/135
A61K 31/215
C07C 39/10
C07C 43/205
C07C 69/035
C07C205/35

(21) Application number: **05062722**(22) Date of filing: **26 . 02 . 93**(30) Priority: **03 . 03 . 92 JP 04 96120**(71) Applicant: **FUJI KAGAKU KOGYO KK**

(72) Inventor: **NOZOE SHIGEO**
TAKAHASHI AKIRA
NUNOSAWA TETSUJI
ENDO TAKESHI

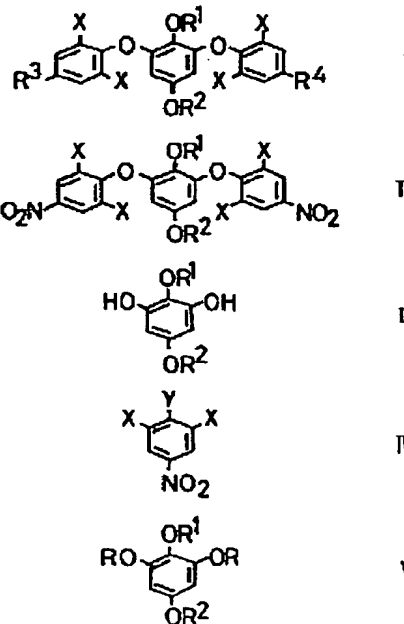
(54) **DIPHENOXYBENZENE DERIVATIVE, ITS
 PRODUCTION AND INTERMEDIATE THEREOF**

(57) Abstract:

PURPOSE: To provide a new diphenoxybenzene derivative having excellent antineoplastic activity, thus useful as a carcinostatic.

CONSTITUTION: The compound of formula I [X is H or halogen; R¹ and R² are each H, alkyl or acyl; R³ and R⁴ are each NHR⁵ (R⁵ is H or alkyl)], e.g. 2,6-bis-(4-amino-2,6-dichlorophenoxy)-1,4-diethoxybenzene. A compound of the formula I where R³ and R⁴ are each NH₂ can be obtained by reducing a compound of formula II according to a conventional process using e.g. platinum oxide. The compound of the formula II, which is also a new compound, can be obtained by reaction of a compound of formula III with a compound of formula IV (Y is halogen). A compound of formula V [R is H or (substitute) benzyl] including the compound of the formula III, which is also a new compound, can be obtained by alkylating 2,6-dibenzoyloxy-1,4-hydroxybenzene according to a conventional process followed by, if needed, reduction to eliminate the benzyl group, being useful as a starting material for both the compounds of the formulas I and II, respectively.

COPYRIGHT: (C)1994,JPO&Japio



(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-16601

(43)公開日 平成6年(1994)1月25日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 217/90		7457-4H		
A 6 1 K 31/135	A D U	8413-4C		
31/215		8413-4C		
C 0 7 C 39/10		9159-4H		
43/205		8619-4H		

審査請求 未請求 請求項の数 6(全 15 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平5-62722	(71)出願人	390011877 富士化学工業株式会社 富山県中新川郡上市町横法音寺55番地
(22)出願日	平成5年(1993)2月26日	(72)発明者	野副 重男 仙台市太白区八木山本町1-10-4番地
(31)優先権主張番号	特願平4-96120	(72)発明者	高橋 昭 仙台市青葉区川内三十人町5-85-102番地
(32)優先日	平4(1992)3月3日	(72)発明者	布沢 哲二 富山県中新川郡上市町湯崎野360番地
(33)優先権主張国	日本(J P)	(72)発明者	遠藤 武 富山県中新川郡上市町広野1778-5番地

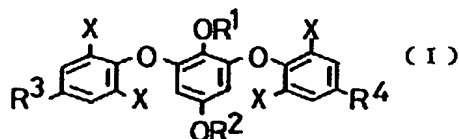
(54)【発明の名称】 ジフェノキシベンゼン誘導体、製造法及びその中間体

(57)【要約】

【目的】 新規なジフェノキシベンゼン誘導体、製法及びその中間体の製造法を提供する。

【構成】一般式

【化1】



(式中、Xは同一又は異なって水素原子又はハロゲン原子を表し、R¹、R²は同一又は異なって水素原子、アルキル基、アシル基を表し、R³、R⁴は同一又は異なって-NHR⁵を表し、R⁵は水素原子又はアルキル基を表す。)で表されるジフェノキシベンゼン誘導体、製造法及びその中間体化合物。

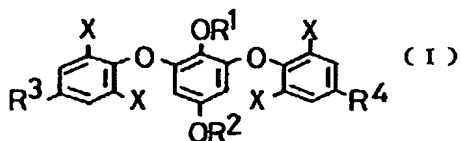
【効果】 ジフェノキシベンゼン誘導体は優れた抗腫瘍作用を有し、抗癌剤として有用である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】



(式中、Xは同一又は異なって水素原子又はハロゲン原子を表し、R¹、R²は同一又は異なって水素原子、アルキル基、アシル基を表し、R³、R⁴は同一又は異なって-NHR⁵を表し、R⁵は水素原子又はアルキル基を表す。)で表されるジフェノキシベンゼン誘導体。

【請求項2】 2, 6-ビス-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1, 4-ジエチルオキシベンゼン、

2, 6-ビス-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1, 4-ジプロポキシベンゼン、

2, 6-ビス-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1, 4-ジブトキシベンゼン、

2, 6-ビス-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1, 4-ビス-ノニルオキシベンゼン、

2, 6-ビス-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1, 4-ビス-(メトキシメチルオキシ)ベンゼン、

2, 6-ビス-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1-メトキシ-4-(メトキシメチルオキシ)ベンゼン、

2, 6-ビス-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1, 4-ジヒドロキシベンゼン、

2, 6-ビス-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1-メトキシ-4-ヒドロキシベンゼン、

2-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1-ヒドロキシ-4-メトキシベンゼン、

2-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1-メトキシ-4-ヒドロキシベンゼン、

2-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1, 4-ジヒドロキシベンゼン、

2-(4-N-ベンジル-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N, N-ジベンジルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1-ヒドロキシ-4-メトキシベンゼン、

2-(4-N-ベンジル-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N, N-ジベンジルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-

2

4-メトキシ-1-プロピルオキシベンゼン、

2-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)

-6-(4-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-4-メトキシ-1-プロピルオキシベンゼン、

2-(4-N-ベンジル-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N, N-ジベンジルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-

1-(2-ヒドロキシエチルオキシ)-4-メトキシベンゼン、

2-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)

-6-(4-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1-(2-ヒドロキシエチルオキシ)-4-メトキシベンゼン、

2-(4-N-ベンジル-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N, N-ジベンジルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-

4-メトキシ-1-(2-フタルイミドエチルオキシ)ベンゼン、

2-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)

-6-(4-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1-(2-フタルイミドエチルオキシ)-4-メトキシベンゼン、

2-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1-(2-アミノエチルオキシ)-6-(4-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-

4-メトキシベンゼン、

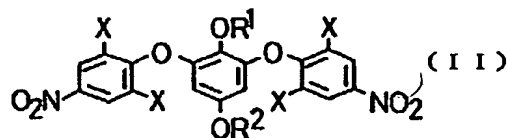
1-(N-ベンジルオキシカルボニル-L-アラニルオキシ)-2-(4-N-ベンジル-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N, N-ジベンジルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-4-メトキシベンゼン、

1-L-アラニルオキシ-2-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-4-メトキシベンゼン

から選ばれる請求項1記載のジフェノキシベンゼン誘導体。

【請求項3】

【化2】



(式中、Xは同一又は異なって水素原子又はハロゲン原子を表し、R¹、R²は同一又は異なって水素原子、アルキル基、アシル基を表す。)で表されるジフェノキシベンゼン誘導体。

【請求項4】 2, 6-ビス-(2, 6-ジクロロ-4-

ニトロフェニルオキシ) - 1, 4-ジエチルオキシベンゼン、

2, 6-ビス- (2, 6-ジクロロ-4-ニトロフェニルオキシ) - 1, 4-ビス- (メトキシメチルオキシ) ベンゼン、

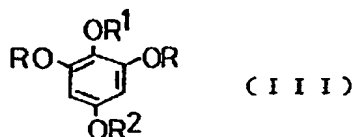
2, 6-ビス- (2, 6-ジクロロ-4-ニトロフェニルオキシ) - 1-メトキシ-4- (メトキシメチルオキシ) ベンゼン、

2, 6-ビス- (2, 6-ジクロロ-4-ニトロフェニルオキシ) - 1, 4-ジヒドロキシベンゼン、

2, 6-ビス- (2, 6-ジクロロ-4-ニトロフェニルオキシ) - 1-メトキシ-4-ヒドロキシベンゼンから選ばれる請求項3記載のジフェノキシベンゼン誘導体。

【請求項5】 一般式

【化3】



(式中、R¹、R²は同一又は異なって水素原子、アルキル基、アシル基を表し、Rは、水素原子、ベンジル基又は置換されていてもよいベンジル基を表す。) で表される化合物。

【請求項6】 2, 6-ジベンジルオキシ-1, 4-ジエチルオキシベンゼン、

1, 4-ジエチルオキシ-2, 6-ジヒドロキシベンゼン、

2, 6-ジベンジルオキシ-1, 4-ビス- (メトキシメチルオキシ) ベンゼン、

2, 6-ジベンジルオキシ-1-ヒドロキシ-4- (メトキシメチルオキシ) ベンゼン、

2, 6-ジベンジルオキシ-1-メトキシ-4- (メトキシメチルオキシ) ベンゼン、

2, 6-ジヒドロキシ-1, 4-ビス- (メトキシメチルオキシ) ベンゼン、

2, 6-ジヒドロキシ-1-メトキシ-4- (メトキシメチルオキシ) ベンゼン

から選ばれる請求項5記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、抗腫瘍作用を有する新規なジフェノキシベンゼン誘導体及びその製造法に関する。さらに本発明は、該化合物を製造する方法において用いられる有用な中間体及びその製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】 本発明者らは、ジフェノキシベンゼン誘導体が優れた抗腫瘍作用を有することを見だし既に特許出願している (平成4年2月4日の特許出願)。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は上記ジフェノキシベンゼン誘導体の抗腫瘍作用のより改良された新規な誘導体を提供することを目的とする。さらに本発明は、当該化合物を製造する方法において用いられる有用な中間体及びその製造法を提供することを目的とする。

【0004】

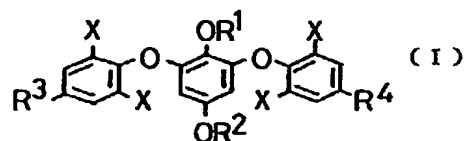
【課題を解決しようとする手段】 本発明者らは、種々のジフェノキシベンゼン誘導体を合成し、下記一般式

(I) で表される化合物に優れた抗腫瘍作用を見だし本発明を完成した。

【0005】 本発明は、一般式

【0006】

【化4】



【0007】 (式中、Xは同一又は異なって水素原子又はハロゲン原子を表し、R¹、R²は同一又は異なって水素原子、アルキル基、アシル基を表し、R³、R⁴は同一又は異なって-NHR⁵を表し、R⁵は水素原子又はアルキル基を表す。) で表されるジフェノキシベンゼン誘導体に関する。

【0008】 この明細書においてハロゲン原子は、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、フッ素原子を表す。

【0009】 一般式 (I) 中のR¹、R²は同一又は異なって水素原子、アルキル基、アシル基を表す。

【0010】 ここでアルキル基は炭素数1~19の直鎖又は分岐鎖のものを指し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、ヘプタデシル基及びノナデシル基などがあげられる。

【0011】 アルキル基は鎖上に置換基を有していてもよく、置換基の例としては、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アミノ基又はフタルイミド基などであり、具体的にはヒドロキシ基が置換したものとしてはヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基など、アルコキシ基が置換したものとしてはメトキシメチル基、エチルオキシエチル基など、アミノ基が置換したものとしてはアミノエチル基、アミノプロピル基、アミノブチル基又はフタルイミドエチル基などをあげることができる。

【0012】 アシル基は、直鎖又は分岐鎖を有する脂肪族アシル基、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオ

5

ニル基、ブチリル基、イソブチリル基又はアシル基の鎖上にアミノ基又は保護されていてもよいアミノ基が置換されているもの、例えば、アラニル基、N-ベンジルオキシカルボニルアラニル基などをあげることができる。

【0013】一般式(I)中、R³、R⁴は、アミノ基又は-NHR⁵を表し、R⁵は水素原子又はアルキル基を表す。

【0014】R⁵のアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などがあげられる。

【0015】本発明によって得られる特に好ましいジフェノキシベンゼン誘導体は以下に示す通りである。2, 6-ビス-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1, 4-ジエチルオキシベンゼン(化合物番号13)、2, 6-ビス-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1, 4-ジプロポキシベンゼン(化合物番号14)、2, 6-ビス-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1, 4-ジブトキシベンゼン(化合物番号15)、2, 6-ビス-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1, 4-ビス-2-ニルオキシベンゼン(化合物番号16)、2, 6-ビス-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1, 4-ビス-(メトキシメチルオキシ)ベンゼン(化合物番号17)、2, 6-ビス-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1-メトキシ-4-(メトキシメチルオキシ)ベンゼン(化合物番号18)、2, 6-ビス-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1, 4-ジヒドロキシベンゼン(化合物番号19)、2, 6-ビス-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1-メトキシ-4-ヒドロキシベンゼン(化合物番号20)、2-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1-ヒドロキシ-4-メトキシベンゼン(化合物番号21)、2-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1-メトキシ-4-ヒドロキシベンゼン(化合物番号22)、2-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1, 4-ジヒドロキシベンゼン(化合物番号23)、

【0016】2-(4-N-ベンジル-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N, N-ジベンジルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1-ヒドロキシ-4-メトキシベンゼン(化合物番号24)、2-(4-N-ベンジル-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N, N-ジベンジルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-4-メトキシ-1-プロピルオキ

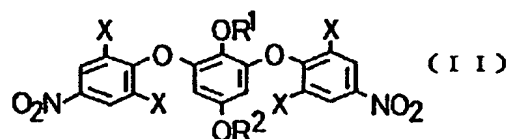
6

シベンゼン(化合物番号25)、2-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-4-メトキシ-1-プロピルオキシベンゼン(化合物番号26)、2-(4-N-ベンジル-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N, N-ジベンジルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1-(2-ヒドロキシエチルオキシ)-4-メトキシベンゼン(化合物番号27)、2-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1-(2-ヒドロキシエチルオキシ)-4-メトキシベンゼン(化合物番号28)、2-(4-N-ベンジル-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N, N-ジベンジルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-4-メトキシ-1-(2-フタルイミドエチルオキシ)ベンゼン(化合物番号29)、2-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1-(2-フタルイミドエチルオキシ)-4-メトキシベンゼン(化合物番号30)、2-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1-(2-アミノエチルオキシ)-6-(4-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-4-メトキシベンゼン(化合物番号31)、1-(N-ベンジルオキシカルボニル-L-アラニルオキシ)-2-(4-N-ベンジル-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N, N-ジベンジルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-4-メトキシベンゼン(化合物番号32)、1-L-アラニルオキシ-2-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-4-メトキシベンゼン(化合物番号33)などをあげることができる。

【0017】本発明の一般式(I)で表される化合物は一般式

【0018】

【化5】

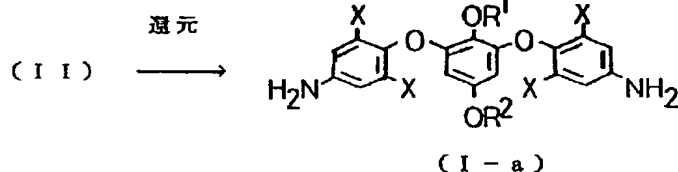


【0019】(式中、X、R¹、R²は上記に同じ。)

【0020】で表される一般式(I I)の化合物を、常法に従って酸化白金などを用いて還元することにより得られる。

【0021】一般式(I I)の化合物の還元反応は、一般式(I I)の化合物を、例えばエタノールなどの溶媒

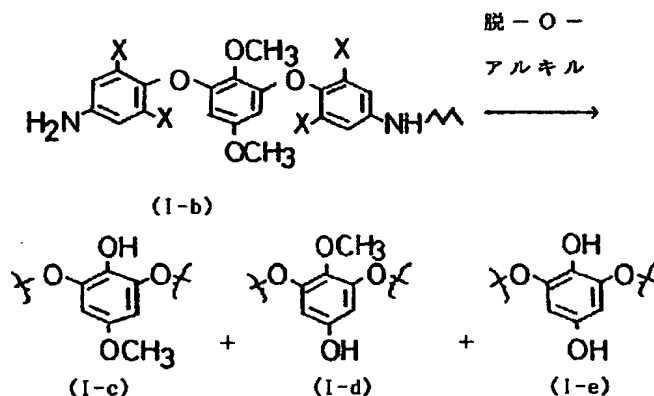
に溶解又は懸濁させ、次いで酸化白金を加えて、水素気流下30分から4時間攪拌すると終了する。その後常法に従って後処理することによってR'又はR'がアミノ基で表される一般式(I-a)の化合物が得られる。 *



【0024】(式中、X、R¹、R²は上記に同じ。)

【0025】一般式(I)の化合物は以下の製法でも製造することができる。すなわち、上記製法で得られた一般式(I)の化合物に三臭化ホウ素(BBr₃)などを反応させて、R¹、R²のアルキル基を一端除去し、次いで所望のアルキル基又はアシル基を導入することにより製造することもできる。

【0026】一般式(I)の化合物のR¹、R²のアルキル基の除去は、一般式(I)の化合物、例えば、2-(4-アミノ-2,6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N-n-ブチルアミノ-2,6-ジクロロフェニルオキシ)-1,4-ジメトキシベンゼンのメチル基は塩化メチレンなどの溶媒中、氷冷下、1M三臭化ホウ素(BBr₃)-塩化メチレン溶液を加え、30分から2時間攪拌することにより除去できる。その後、常法により後処理することにより脱アルキル化された化合物が得られる。 ※



【0030】上記方法で得られた一般式(I-c)、(I-d)及び(I-e)の化合物のヒドロキシ基へのアルキル基又はアシル基の導入は、常法に従って行われる。

【0031】例えばアルキル化は、上記の方法で得られた一般式(I)の化合物に、一般式、R⁶X

(式中、R⁶は、上記R¹又はR²で表されるアルキル基を表す。)で表されるハロゲン化アルキルを常法に従って塩基の存在下反応させることにより得ることができる。

【0032】上記反応に際しては、一般式(I)の化合

*【0022】この反応は以下の反応式で表される。

【0023】

【化6】

※【0027】上記化合物の脱アルキル化反応により得られる一般式(I)の化合物の例としては、2-(4-アミノ-2,6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N-n-ブチルアミノ-2,6-ジクロロフェニルオキシ)-1-ヒドロキシ-4-メトキシベンゼン(化合物番号21)、2-(4-アミノ-2,6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N-n-ブチルアミノ-2,6-ジクロロフェニルオキシ)-1-メトキシ-4-ヒドロキシベンゼン(化合物番号22)、2-(4-アミノ-2,6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N-n-ブチルアミノ-2,6-ジクロロフェニルオキシ)-1,4-ジヒドロキシベンゼン(化合物番号23)などがあげられる。

【0028】この反応は下記反応式で表される。

【0029】

【化7】

物のR¹、R²のアミノ基には、予め適当な保護基を導入しておき、次いで常法に従ってハロゲン化アルキルを塩基の存在下反応させ、次いで保護基を除去し目的の化合物を得る方法が一般的である。

【0033】より具体的には例えば、2-(4-N-n-ブチルアミノ-2,6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-アミノ-2,6-ジクロロフェニルオキシ)-1,4-ジメトキシベンゼンのアミノ基にベンジル基を導入し、次いで前述の方法でR¹またはR²のアルキル基を除去し、次いで得られた2-(4-N-ベンジル-N-n-ブチルアミノ-2,6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N, N-ジベンジルアミノ-2,6-

ジクロロフェニルオキシ) - 1-ヒドロキシ-4-メトキシベンゼン (化合物番号24) をジメチルホルムアミドなどの溶媒に溶解し、水素化ナトリウムの共存下、ヨウ化n-プロピルを加え、室温で30分から6時間反応させることにより、アルキル化された目的化合物2-

(4-N-ベンジル-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ) - 6- (4-N, N-ジベンジルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ) - 4-メトキシ-1-プロピルオキシベンゼン (化合物番号25) を得ることができる。

【0034】上記一般式(I)の化合物においてR¹又はR²が同一又は異なって水素原子である化合物のヒドロキシ基のアシル化は、前述のアルキル化の方法と同様に、アミノ基に予め適当な保護基を導入したのち、常法に従って、一般式

R¹-Z

(式中、R¹は、上記アシル基を表し、Zは脱離基を表す。) で表されるカルボン酸の反応性誘導体を塩基の存在下反応させることにより得られる。

【0035】カルボン酸の反応性誘導体としては、酸クロライド、酸ブロマイドなどの酸ハロゲン化物、酸無水物、活性エステル類などが使用される。

【0036】例えば、1-(N-ベンジルオキシカルボニル-L-アラニルオキシ) - 2-(4-N-ベンジル-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ) - 6-(4-N, N-ジベンジルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ) - 4-メトキシベンゼン

(化合物番号32) は、N-ベンジルオキシカルボニル-L-アラニンと2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホンクロリドを例えばピリジンに溶解し、次いで、2-(4-N-ベンジル-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ) - 6-(4-N, N-ジベンジルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ) - 1-ヒドロキシ-4-メトキシベンゼンを加え、適宜な温度で30分から6時間反応させることにより得られる。

【0037】上記製法で得られた化合物の保護基は常法により還元することにより除去できる。

【0038】上記アシル化の反応に際しては、一般式

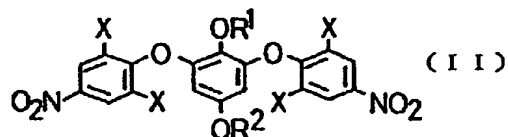
(I)の化合物のR¹、R²のアミノ基に予め適当な保護基を導入し、次いで、常法によりアシル化反応を行う方が一般的である。

【0039】上記アミノ基の保護基としては、例えばパラジウム-炭素などを用いて還元することにより容易に除去できるベンジル基などが好ましい。

【0040】本発明の一般式

【0041】

【化8】



* 【0042】(式中、X、R¹、R²は上記に同じ。)

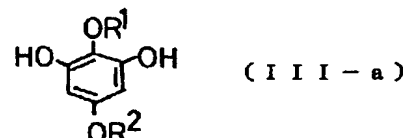
【0043】で表される化合物も新規化合物である。本発明によって得られる特に好ましい一般式(I I)の化合物は以下の通りである。

- 10 【0044】2, 6-ビス-(2, 6-ジクロロ-4-ニトロフェニルオキシ) - 1, 4-ジエチルオキシベンゼン (化合物番号8)、2, 6-ビス-(2, 6-ジクロロ-4-ニトロフェニルオキシ) - 1, 4-ビス-(メトキシメチルオキシ)ベンゼン (化合物番号9)、2, 6-ビス-(2, 6-ジクロロ-4-ニトロフェニルオキシ) - 1-メトキシ-4-(メトキシメチルオキシ)ベンゼン (化合物番号10)、2, 6-ビス-(2, 6-ジクロロ-4-ニトロフェニルオキシ) - 1, 4-ジヒドロキシベンゼン (化合物番号11)、2, 6-ビス-(2, 6-ジクロロ-4-ニトロフェニルオキシ) - 1-メトキシ-4-ヒドロキシベンゼン (化合物番号12)。

【0045】一般式(I I)の化合物は、一般式

【0046】

【化9】



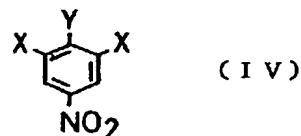
30

【0047】(式中、R¹、R²は上記に同じ。)

【0048】で表される化合物に、一般式

【0049】

【化10】



- 40 【0050】(式中、Xは同一又は異なって水素原子又はハロゲン原子を表し、Yはハロゲン原子を表す。)

【0051】で表される化合物を反応させることにより得ることができる。式中のYのハロゲンはヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、フッ素原子のいずれでもよいが、好ましくは臭素原子である。

【0052】すなわち、上記一般式(I I I - a)の化合物、ヨウ化銅、水素化ナトリウムおよび硫酸水素テトラ-n-ブチルアンモニウムを反応容器に入れ、窒素雰囲気下でジメチルスルホキシド(DMSO)を加え、1

50 00℃で15分間還流させ、次いで、上記一般式(I

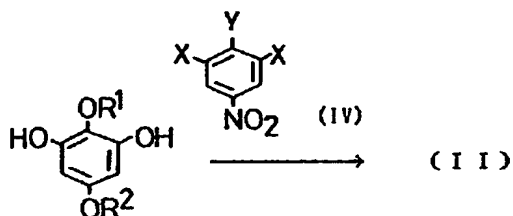
V) の化合物のDMSO溶液を加え、同温度でさらに1～7時間還流させることにより得られる。

【0053】その後、常法により後処理することにより一般式(I I)の化合物が得られる。

【0054】この反応は以下の反応式で表される。

【0055】

【化11】



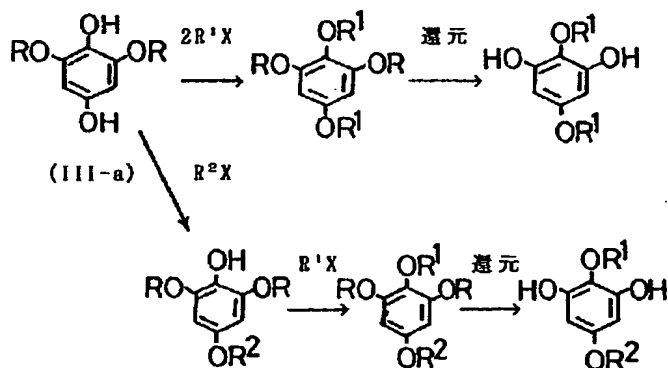
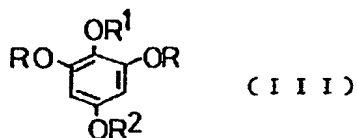
(I I I-a)

【0056】上記反応に用いられる一般式(I I I-a)及び下記一般式(I I I)で表される化合物は新規化合物であり、本発明の一般式(I)及び(I I)の化合物製造の出発原料として有用な化合物である。

【0057】本発明によって得られる一般式

【0058】

【化12】



【0063】(式中、R¹、R²は上記に同じく、Rは、ベンジル基又は置換されていてもよいベンジル基を表す。)

一般式(I I I)の化合物の1位又は4位のヒドロキシ基のアルキル化反応は、常法に従って一般式(I I I)で表される化合物を塩化メチレン、DMFなどの溶媒中、ジイソプロピルエチルアミン、無水炭酸カリウムなどの塩基の存在下、窒素雰囲気中、ハロゲン化アルキル、例えば、クロロメチルメチルエーテル、臭化エタン、ヨウ化メチルなどを加え、30分から6時間攪拌すると終了する。その後、常法に従って後処理することにより

*【0059】(式中、R¹、R²は同一又は異なって水素原子、アルキル基、アシル基を表し、Rは、ベンジル基又は置換されていてもよいベンジル基を表す。)で表される特に好ましい化合物は以下の通りである。

【0060】2, 6-ジベンジルオキシ-1, 4-ジエチルオキシベンゼン(化合物番号1)、1, 4-ジエチルオキシ-2, 6-ジヒドロキシベンゼン(化合物番号2)、2, 6-ジベンジルオキシ-1, 4-ビス-(メトキシメチルオキシ)ベンゼン(化合物番号3)、2, 6-ジベンジルオキシ-1-ヒドロキシ-4-(メトキシメチルオキシ)ベンゼン(化合物番号4)、2, 6-ジベンジルオキシ-1-メトキシ-4-(メトキシメチルオキシ)ベンゼン(化合物番号5)、2, 6-ジヒドロキシ-1, 4-ビス-(メトキシメチルオキシ)ベンゼン(化合物番号6)、2, 6-ジヒドロキシ-1-メトキシ-4-(メトキシメチルオキシ)ベンゼン(化合物番号7)。

【0061】一般式(I I I)の化合物は、例えば公知の方法で得られる2, 6-ジベンジルオキシ-1, 4-ヒドロキシベンゼンを常法によりアルキル化し、次いで還元にてベンジル基を除去することにより得られる。この反応は下記反応式で表される。

*【0062】

【化13】

より目的化合物が得られる。この反応に際し、例えば2, 6-ジベンジルオキシ-1, 4-ジヒドロキシベンゼンの1モルに対し、ハロゲン化アルキルを1モル反応させることにより、一方のヒドロキシ基のみをアルキル置換した化合物を得ることができる。

【0064】上記製法で得られた化合物のベンジル基の除去反応は、常法により、例えばエタノールなどの溶媒中、10%パラジウム-炭素を用いて水素気流下1.5時間接触還元することにより終了する。その後、常法により後処理することによりベンジル基が除去された一般式(I I I)の化合物が得られる。

【0065】一般式中のRは置換されていてもよいベンジル基とは、例えば、メチルベンジル基、メトキシベンジル基、ニトロベンジル基、ハロゲンベンジル基等を表す。

【0066】本発明の一般式(I)、(II)及び(III)の化合物の製造法を以下の実施例に示す。

【0067】(参考例1) 2, 6-ビス-(2, 6-ジクロロ-4-ニトロフェニルオキシ)-1, 4-ジメトキシベンゼン95.4mgをエタノール2mlに懸濁させ、次いで二酸化白金1.9mgを加え攪拌しながら接触還元し、2時間後セライトを用いてろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残分をシリカゲル(2g)を用いて、カラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサノン-酢酸エチル(33%)溶出部より、2, 6-ビス-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1, 4-ジメトキシベンゼン79.1mg(94%)を無色結晶として得た。

融点109-110℃

【0068】(参考例2) 2, 6-ビス-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1, 4-ジメトキシベンゼン200mgをアセトニトリル2mlに溶解させ、臭化n-ブチル190μlとトリエチルアミン50μlを加え、80℃で2時間攪拌した。反応液に水を加え、ベンゼンで抽出し、水洗後、乾燥(Na₂SO₄)し、減圧下で溶媒を留去した。残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ベンゼン-酢酸エチル(10:1))付し、2-(2, 6-ジクロロ-4-アミノフェニルオキシ)-6-[4-(N-n-ブチルアミノ)-2, 6-ジクロロフェニルオキシ]-1, 4-ジメトキシベンゼン56mg(25%)を得た。

¹H-NMR: (CDCl₃) δ ppm: 0.98 (3H, t, J=6.6Hz)、1.25~1.83 (4H, m)、3.09 (2H, t, J=7.6Hz)、3.51 (3H, s)、3.76 (3H, bs)、4.08 (3H, s)、5.71 (2H, s)、6.57 (2H, s)、6.69 (2H, s)

【0069】(参考例3) 2-(2, 6-ジクロロ-4-アミノフェニルオキシ)-6-[4-(N-n-ブチルアミノ)-2, 6-ジクロロフェニルオキシ]-1, 4-ジメトキシベンゼン53mgをアセトニトリル2mlに溶解させ、臭化ベンジル200μl及びトリエチルアミン100μlを加え120℃で3時間攪拌しながら反応させた。反応液を常法により後処理後、シリカゲルTLCに付し、ベンゼン-ヘキサン(5:2)で展開し、2-(2, 6-ジクロロ-4-(N-ベンジル-N-n-ブチルアミノフェニルオキシ)-6-(2, 6-ジクロロ-4-N, N-ジベンジルアミノフェニルオキシ)-1, 4-ジメトキシベンゼン76.8mg(97%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.96 (3H,

t, J=6.3Hz)、1.18~1.73 (4H, m)、3.36 (2H, t, J=6.8Hz)、3.54 (3H, s)、4.04 (3H, s)、4.51 (2H, s)、4.61 (4H, s)、5.73 (2H, s)、6.62 (2H, s)、6.71 (2H, s)、7.08~7.47 (15H, m)

【0070】(実施例1) 2, 6-ジベンジルオキシ-1, 4-ジヒドロキシベンゼン251mgをDMF 5mlに溶解させ、無水炭酸カリウム1.05gを加え、窒素雰囲気下、臭化エタン35μlを加え、6時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順で洗浄した。有機層を乾燥(MgSO₄)後、減圧下で溶媒を留去した。残分をシリカゲル5gを用いてカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサノン-酢酸エチル(10:1)溶出部より、2, 6-ジベンジルオキシ-1, 4-ジエチルオキシベンゼン(化合物番号1)186mg(63%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.34 (6H, t, J=7Hz)、3.89 (2H, q, J=7Hz)、4.05 (2H, q, J=7Hz)、5.10 (4H, s)、6.20 (2H, s)、7.40 (10H, m)

MS m/z: 378 (M⁺, C₂₄H₂₆O₄: 計算値378.1831; 実測値378.1838)

【0071】(実施例2) 2, 6-ジベンジルオキシ-1, 4-ジエチルオキシベンゼン(化合物番号1)151.4mgのエタノール懸濁液5mlに10%パラジウム-炭素17mgを加え、水素気流下1.5時間接触還元した。ろ過後、ろ液を減圧下で溶媒を留去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(100:1)溶出部より、1, 4-ジエチルオキシ-2, 6-ジヒドロキシベンゼン(化合物番号2)72.3mg(93%)を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm: 1.33 (3H, t, J=7Hz)、1.34 (3H, t, J=7Hz)、3.81 (2H, q, J=7Hz)、3.94 (2H, q, J=7Hz)、5.97 (2H, s)

MS m/z: 198 (M⁺, C₁₈H₁₈O₄: 計算値198.0892; 実測値198.0869)

【0072】(実施例3) 2, 6-ジベンジルオキシ-1, 4-ジヒドロキシベンゼン0.60gを塩化メチレン10mlに溶解し、窒素雰囲気下、攪拌しながらジイソプロピルエチルアミン1.34mlを加え、次いでクロロメチルメチルエーテル0.56mlを滴下し4時間反応させた。反応液を塩化メチレンで抽出し、次いで有機層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、減圧下で溶媒を留去した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサノン-酢酸エチル(10:1)溶出部より、2, 6-ジベンジルオキシ-1, 4-

10

20

30

40

50

15

ビスー (メトキシメチルオキシ) ベンゼン (化合物番号3) 0.51 g (68%) を無色針状晶として得た。

融点: 75~76℃

IR ν_{\max} (cm⁻¹) CHCl₃: 3000, 1590, 1500

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 3.43 (3H, s), 3.47 (3H, s), 5.06 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.38 (2H, s), 7.29~7.39 (10H, m)

MS m/z: 410 (M⁺, C₂₄H₂₆O₆: 計算値410.1729; 実測値410.1718

【0073】 (実施例4) 実施例3と同様の方法で、2, 6-ジベンジルオキシ-1, 4-ジヒドロキシベンゼン402mg、ジイソプロピルエチルアミン0.26mlおよび、クロロメチルメチルエーテル0.11mlを反応させることにより、2, 6-ジベンジルオキシ-1-ヒドロキシ-4- (メトキシメチルオキシ) ベンゼン (化合物番号4) 203mg (44%) を得た。

IR ν_{\max} (cm⁻¹) KBr: 3555, 2950, 1625, 1510

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 3.44 (3H, s), 5.04 (2H, s), 5.12 (4H, s), 5.28 (1H, s), 6.41 (2H, s), 7.34~7.41 (10H, m)

MS m/z: 366 (M⁺, C₂₂H₂₂O₆: 計算値366.1467; 実測値366.1456

【0074】 (実施例5) 2, 6-ジベンジルオキシ-1-ヒドロキシ-4- (メトキシメチルオキシ) ベンゼン319mgに、無水炭酸カリウム600mgの存在下、ヨウ化メチル80 μ lを反応させることにより、2, 6-ジベンジルオキシ-1-メトキシ-4- (メトキシメチルオキシ) ベンゼン (化合物番号5) 234mg (71%) を得た。

IR ν_{\max} (cm⁻¹) CHCl₃: 2950, 1600, 1505

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 3.44 (3H, s), 3.86 (3H, s), 5.05 (2H, s), 5.12 (4H, s), 6.37 (2H, s), 7.30~7.52 (10H, m)

MS m/z: 380 (M⁺, C₂₃H₂₄O₆: 計算値380.1624; 実測値380.1631

【0075】 (実施例6) 実施例2の方法と同様にし、2, 6-ジベンジルオキシ-1, 4-ビスー (メトキシメチルオキシ) ベンゼン (化合物番号3) 302mgより、2, 6-ジヒドロキシ-1, 4-ビスー (メトキシメチルオキシ) ベンゼン (化合物番号6) 165mg (97%) を無色針状晶として得た。

融点: 117~118℃

IR ν_{\max} (cm⁻¹) KBr: 3370, 2980, 2900

16

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 3.46 (3H, s), 3.60 (3H, s), 5.05 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.16 (2H, s)

MS m/z: 230 (M⁺, C₁₀H₁₄O₆: 計算値230.0791; 実測値230.0789

【0076】 (実施例7) 実施例2と同様に、2, 6-ジベンジルオキシ-1-メトキシ-4- (メトキシメチルオキシ) ベンゼン (化合物番号5) 214mgより、2, 6-ジヒドロキシ-1-メトキシ-4- (メトキシメチルオキシ) ベンゼン (化合物番号7) 110mgを得た。

IR ν_{\max} (cm⁻¹) CHCl₃: 3545, 2950, 1610, 1510

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 3.47 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.24 (2H, s)

MS m/z: 200 (M⁺, C₉H₁₂O₅: 計算値200.0865; 実測値200.0679

【0077】 (実施例8) 反応容器にヨウ化銅17mg、水素化ナトリウム35mgおよび硫酸水素テトラブチルアンモニウム56mgを入れ、窒素雰囲気下、ジメチルスルホキシド0.5mlを加え、100℃で15分間還流後、1, 4-ジエチルオキシ-2, 6-ジヒドロキシベンゼン (化合物番号2) 56mgのDMSO溶液1mlを加えた。30分間、同温度で還流後、1-ブromo-2, 6-ジクロロ-4-ニトロベンゼン227mgのDMSO溶液を加え、同温度で6.5時間還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順で洗浄し、有機層を乾燥 (MgSO₄) 後、減圧下溶媒を留去した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (10:1) 溶出部より、2, 6-ビスー (2, 6-ジクロロ-4-ニトロフェニルオキシ) -1, 4-ジエチルオキシベンゼン (化合物番号8) 109mg (68%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.28 (6H, t, J=7Hz), 3.76 (2H, q, J=7Hz), 4.20 (2H, q, J=7Hz), 5.84 (2H, s), 8.31 (4H, s)

MS m/z: 576 (M⁺, C₂₂H₁₆N₂O₈Cl₄: 計算値575.9661; 実測値575.9662

【0078】 (実施例9) 実施例8と同様にし、2, 6-ジヒドロキシ-1, 4-ビスー (メトキシメチルオキシ) ベンゼン (化合物番号6) 187mgに1-ブromo-2, 6-ジクロロ-4-ニトロベンゼンを反応させ、以下実施例8と同様に後処理し、2, 6-ビスー (2, 6-ジクロロ-4-ニトロフェニルオキシ) -1, 4-ビスー (メトキシメチルオキシ) ベンゼン (化合物番号9) 349mg (70%) を黄色針状晶として得た。

50

融点: 120~121℃

IR ν_{\max} (cm⁻¹) KBr: 3080, 1600, 1540, 1500

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 3.32 (3H, s), 3.67 (3H, s), 4.89 (2H, s), 5.32 (2H, s), 5.99 (2H, s), 8.33 (4H, s)

MS m/z : 608 (M⁺, C₂₂H₁₆N₂O₁₀Cl₄: 計算値607.9559; 実測値607.9523

【0079】(実施例10) 実施例8と同様にして、2, 6-ジヒドロキシ-1-メトキシ-4-(メトキシメチルオキシ)ベンゼン(化合物番号7) 93mgに1-ブromo-2, 6-ジクロロ-4-ニトロベンゼンを反応させることにより2, 6-ビス-(2, 6-ジクロロ-4-ニトロフェニルオキシ)-1-メトキシ-4-(メトキシメチルオキシ)ベンゼン(化合物番号10) 134mg (49%)を得た。

IR ν_{\max} (cm⁻¹) CHCl₃: 3190, 1600, 1575, 1535, 1505

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 3.35 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.94 (2H, s), 6.03 (2H, s), 8.32 (4H, s)

MS m/z : 578 (M⁺, C₂₁H₁₄N₂O₉Cl₄: 計算値577.9454; 実測値577.9490

【0080】(実施例11) 2, 6-ビス-(2, 6-ジクロロ-4-ニトロフェニルオキシ)-1, 4-ビス-(メトキシメチルオキシ)ベンゼン(化合物番号9) 10mgを塩化メチレン0.5mlに溶解させ、氷冷下にトリフルオロ酢酸60mlを加え、8時間攪拌した。次いで減圧下で溶媒を留去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(100:1)溶出部より、2, 6-ビス-(2, 6-ジクロロ-4-ニトロフェニルオキシ)-1, 4-ジヒドロキシベンゼン(化合物番号11) 7.2mg (77%)を得た。

IR ν_{\max} (cm⁻¹) KBr: 3400, 3070, 1620, 1535, 1520

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 5.73 (2H, s), 8.51 (4H, s)

【0081】(実施例12) 実施例11と同様にして、2, 6-ビス-(2, 6-ジクロロ-4-ニトロフェニルオキシ)-1-メトキシ-4-(メトキシメチルオキシ)ベンゼン(化合物番号10) 55.3mgより、2, 6-ビス-(2, 6-ジクロロ-4-ニトロフェニルオキシ)-1-メトキシ-4-ヒドロキシベンゼン(化合物番号12) 33.9mg (66%)を得た。

IR ν_{\max} (cm⁻¹) CHCl₃: 3590, 3090, 2930, 1610, 1570, 1530, 1510

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 3.96 (3H,

s), 5.79 (2H, s), 8.32 (4H, s)

【0082】(実施例13) 2, 6-ビス-(2, 6-ジクロロ-4-ニトロフェニルオキシ)-1, 4-1, 4-ジエチルオキシベンゼン(化合物番号8) 38.6mgのエタノール懸濁液2mlに酸化白金3.6mgを加え、水素気流下4時間攪拌後、減圧下溶媒を留去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(100:1)溶出部より、2, 6-ビス-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1, 4-ジエチルオキシベンゼン(化合物番号13) 32.5mg (94%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.14 (3H, t, J=7Hz), 1.33 (3H, t, J=7Hz), 3.62 (2H, q, J=7Hz), 4.18 (2H, q, J=7Hz), 5.66 (4H, s), 5.74 (2H, s), 6.71 (4H, s)

MS m/z : 516 (M⁺, C₂₂H₂₀N₂O₄Cl₄: 計算値516.0177; 実測値516.0142

【0083】(実施例14) 実施例8及び実施例13と同様にして、2, 6-ビス-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1, 4-ジプロポキシベンゼン(化合物番号14)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.83 (3H, t, J=7Hz), 0.98 (3H, t, J=7Hz), 1.52~1.56 (2H, m), 1.71~1.75 (2H, m), 3.52 (2H, t, J=7Hz), 4.07 (2H, t, J=7Hz), 5.67 (4H, s), 5.75 (2H, s), 6.72 (4H, s)

MS m/z : 544 (M⁺, C₂₄H₂₄N₂O₄Cl₄: 計算値544.0490; 実測値544.0450

【0084】(実施例15) 実施例8及び実施例13と同様にして、2, 6-ビス-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1, 4-ジブトキシベンゼン(化合物番号15)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.81 (3H, t, J=7Hz), 0.91 (3H, t, J=7Hz), 1.25~1.30 (2H, m), 1.45~1.53 (4H, m), 1.68~1.74 (2H, m), 3.57 (2H, t, J=7Hz), 4.11 (2H, t, J=7Hz), 5.52 (2H, s), 6.70 (4H, s)

MS m/z : 572 (M⁺, C₂₂H₂₈N₂O₄Cl₄: 計算値572.0803; 実測値572.0809

【0085】(実施例16) 実施例8及び実施例13と同様にして、2, 6-ビス-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1, 4-ビス-ノニルオキシベンゼン(化合物番号16)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.81 (3H, t, J=7Hz), 0.83 (3H, t, J=7Hz), 1.20 (30H, bs), 1.32 (2H,

19

m), 1.45 (2H, m), 1.51 (2H, m), 1.72 (2H, m), 3.56 (2H, t, J=7Hz), 4.10 (2H, t, J=7Hz), 5.52 (2H, s) 5.66 (4H, s), 6.71 (4H, s)
MS m/z: 712 (M⁺, C₃₆H₄₈N₂O₄Cl₄: 計算値712.2369; 実測値712.2380

【0086】(実施例17) 実施例13と同様にして、2, 6-ビス-(2, 6-ジクロロ-4-ニトロフェニルオキシ)-1, 4-ビス-(メトキシメチルオキシ)ベンゼン(化合物番号9) 29.7mgから2, 6-ビス-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1, 4-ビス-(メトキシメチルオキシ)ベンゼン(化合物番号17) 23.5mg (93%)を得た。

IR ν_{\max} (cm⁻¹) KBr: 3320, 1610, 1500, 1470

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 3.21 (3H, s), 3.56 (3H, s), 4.83 (2H, s), 5.22 (2H, s), 5.70 (2H, s), 6.72 (4H, s)

【0087】(実施例18) 実施例13と同様にして、2, 6-ビス-(2, 6-ジクロロ-4-ニトロフェニルオキシ)-1-メトキシ-4-(メトキシメチルオキシ)ベンゼン(化合物番号10) 34.7mgより、2, 6-ビス-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1-メトキシ-4-(メトキシメチルオキシ)ベンゼン(化合物番号18) 29.3mg (93%)を得た。

IR ν_{\max} (cm⁻¹) KBr: 3375, 1630, 1600, 1505, 1480

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 3.21 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.84 (2H, s), 5.67 (4H, bs), 5.71 (2H, s), 6.72 (4H, s)

MS m/z: 518 (M⁺, C₂₄H₁₈N₂O₅Cl₄: 計算値517.9969; 実測値517.9938

【0088】(実施例19) 実施例13と同様にして、2, 6-ビス-(2, 6-ジクロロ-4-ニトロフェニルオキシ)-1, 4-ジヒドロキシベンゼン(化合物番号11) 44mgより、2, 6-ビス-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1, 4-ジヒドロキシベンゼン(化合物番号19) 23mg (59%)を得た。

IR ν_{\max} (cm⁻¹) KBr: 3400, 3320, 1610, 1510, 1460

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 5.46 (2H, s), 6.73 (4H, s)

MS m/z: 458 (M⁺-2)

【0089】(実施例20) 実施例13と同様にして、2, 6-ビス-(2, 6-ジクロロ-4-ニトロフェニルオキシ)-1-メトキシ-4-ヒドロキシベンゼン

20

(化合物番号12) 13mgより、2, 6-ビス-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1-メトキシ-4-ヒドロキシベンゼン(化合物番号20) 10mg (88%)を得た。

IR ν_{\max} (cm⁻¹) KBr: 3380~3300, 1610, 1510, 1460

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 3.87 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.73 (4H, s)

MS m/z: 474 (M⁺, C₁₉H₁₄N₂O₄Cl₄: 計算値473.9708; 実測値473.9679

【0090】(実施例21~23) 2-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1, 4-ジメトキシベンゼン150mgを塩化メチレン20mlに溶解し、氷冷下、1M三臭化ホウ素(BBr₃)の塩化メチレン溶液1.5mlを滴下し、2時間攪拌した。反応液に水30ml加え、クロロホルムで抽出し、有機層を水洗後、乾燥(Na₂SO₄)し、減圧下溶媒を留去した。残分をシリカゲルプレパラティブTLCに付し、ベンゼン-酢酸エチル(4:1)にて展開し、分離精製することにより、脱メチル化された化合物(化合物番号21、化合物番号22および化合物番号23)をそれぞれ43mg、8mg、32mgを得た。

【0091】(実施例21) 2-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1-ヒドロキシ-4-メトキシベンゼン(化合物番号21)

元素分析: C₂₃H₂₂N₂O₄Cl₄として

計算値(%): C51.90; H4.17; N5.26

実測値(%): C51.81; H4.06; N5.30

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.97 (3H, t, J=6.6Hz), 1.25~1.76 (4H, m), 3.08 (2H, t, J=6.6Hz), 3.51 (3H, s), 5.80 (2H, s), 6.57 (2H, s), 6.68 (2H, s)

【0092】(実施例22) 2-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1-メトキシ-4-ヒドロキシベンゼン(化合物番号22):

元素分析: C₂₃H₂₂N₂O₄Cl₄として

計算値(%): C51.90; H4.17; N5.26

実測値(%): C52.11; H4.23; N5.19

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.98 (3H, t, J=6.4Hz), 1.28~1.70 (4H, m), 3.05 (2H, t, J=6.6Hz), 4.01 (3H, s), 5.55 (2H, s), 6.66 (2H, s), 6.76 (2H, s)

【0093】(実施例23) 2-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1, 4

ージヒドロキシベンゼン (化合物番号23) :

元素分析: $C_{23}H_{22}N_2O_4Cl_4 \cdot 0.25$ として

計算値 (%) : C 51.47 ; H 4.23 ; N 5.22

実測値 (%) : C 51.36 ; H 4.32 ; N 5.29

1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 0.98 (3H, t, $J=6.4$ Hz), 1.23~1.75 (4H, m), 3.05 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 5.59 (2H, s), 6.65 (2H, s), 6.74 (2H, s)

【0094】 (実施例24) 実施例21と同様にして、2-(4-N-ベンジル-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N, N-ジベンジルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1, 4-ジメトキシベンゼンを脱メチル化し、2-(4-N-n-ブチル-N-ベンジルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N, N-ジベンジルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1-ヒドロキシ-4-メトキシベンゼン (化合物番号24) を得た。(39%)

元素分析: $C_{44}H_{40}N_2O_4Cl_4$ として

計算値 (%) : C 65.84 ; H 5.02 ; N 3.49

実測値 (%) : C 65.98 ; H 5.10 ; N 3.40

1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 0.96 (3H, t, $J=6.3$ Hz), 1.15~1.74 (4H, m), 3.36 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.54 (3H, s), 4.51 (2H, s), 4.61 (4H, s), 5.42 (1H, s), 5.83 (2H, s), 6.61 (2H, s), 6.70 (2H, s), 7.07~7.50 (15H, m)

【0095】 (実施例25) 2-(4-N-ベンジル-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N, N-ジベンジルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1-ヒドロキシ-4-メトキシベンゼン (化合物番号24) 60mgをDMF 0.5mlに溶解し、水素化ナトリウム20mg、ヨウ化-n-プロピル30 μ lを加え、室温で6時間攪拌した。反応液に水を加え、ベンゼンで抽出し、有機層を水洗後、乾燥 (Na_2SO_4) し、減圧下溶媒を留去した。残分をシリカゲルプレパラティブTLCに付し、n-ヘキサン-ベンゼン (1:4) にて展開させ、2-(4-N-ベンジル-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N, N-ジベンジルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-4-メトキシ-1-プロピルオキシベンゼン (化合物番号25) 58mg (92%) を得た。

元素分析: $C_{47}H_{46}N_2O_4Cl_4$ として

計算値 (%) : C 66.83 ; H 5.49 ; N 3.32

実測値 (%) : C 66.75 ; H 5.59 ; N 3.30

1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 0.96 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.06 (3H, t, $J=7.3$

Hz), 1.18~1.96 (6H, m), 3.37 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.53 (3H, s), 4.24 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 4.51 (2H, s), 4.60 (4H, s), 5.75 (2H, s), 6.63 (2H, s), 6.72 (2H, s) 7.09~7.49 (15H, m)

【0096】 (実施例26) 2-(4-N-ベンジル-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N, N-ジベンジルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-4-メトキシ-1-プロピルオキシベンゼン (化合物番号25) 64mgを酢酸エチル-メタノール (5:1) 混液3mlに溶解させ、10%パラジウム-炭素10mgを添加し、6時間接触還元を行った。反応液をセライトを用いてろ過し、ろ液を減圧下溶媒を留去した。残分をシリカゲルプレパラティブTLCに付し、ベンゼン-酢酸エチル (5:1) にて展開し、2-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-4-メトキシ-1-プロピルオキシベンゼン (化合物番号26) 31mg (71%) を得た。

元素分析: $C_{26}H_{28}N_2O_4Cl_4$ として

計算値 (%) : C 54.37 ; H 4.91 ; N 4.88

実測値 (%) : C 54.51 ; H 4.99 ; N 4.71

1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 0.98 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.04 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.18~2.04 (6H, m), 3.08 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.50 (3H, s), 4.23 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 5.69 (2H, s), 6.57 (2H, s), 6.68 (2H, s)

【0097】 (実施例27) 実施例25と同様にして、2-(4-N-n-ブチル-N-ベンジルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N, N-ジベンジルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1-ヒドロキシ-4-メトキシベンゼン (化合物番号24) 60mg、水素化ナトリウム及び2-ヨードエタノールより、2-(4-N-ベンジル-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N, N-ジベンジルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1-(2-ヒドロキシエチルオキシ)-4-メトキシベンゼン (化合物番号27) 23.5mg (37%) を得た。

【0098】 (実施例28) 実施例26と同様にして、2-(4-N-ベンジル-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N, N-ジベンジルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1-(2-ヒドロキシエチルオキシ)-4-メトキシベンゼン (化合物番号27) を接触還元し、2-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)

23

シ) -1-(2-ヒドロキシエチルオキシ) -4-メトキシベンゼン (化合物番号28) を得た (67%)。

元素分析: $C_{25}H_{26}N_2O_5Cl_4 \cdot 0.5H_2O$ として

計算値 (%) : C 51.30 ; H 4.65 ; N 4.79

実測値 (%) : C 51.38 ; H 4.58 ; N 4.77

1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 0.98 (3H, t, $J=6.6$ Hz), 1.17~1.82 (4H, m), 3.08 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.51 (3H, s), 3.91 (2H, t, $J=4.8$ Hz), 4.43 (2H, t, $J=4.8$ Hz), 5.70 (2H, s), 6.58 (2H, s), 6.69 (2H, s)

【0099】 (実施例29) 実施例25と同様にして、2-(4-N-ベンジル-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ) -6-(4-N, N-ジベンジルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ) -1-ヒドロキシ-4-メトキシベンゼン (化合物番号24) 80mgに水素化ナトリウムの存在下、N-(2-プロモエチル) フタルイミドを反応させて、2-(4-N-ベンジル-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ) -6-(4-N, N-ジベンジルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ) -4-メトキシ-1-(2-フタルイミドエチルオキシ) ベンゼン (化合物番号29) 54.5mg (56%) を得た。

元素分析: $C_{54}H_{47}N_3O_6Cl_4$ として

計算値 (%) : C 66.47 ; H 4.86 ; N 4.31

実測値 (%) : C 66.65 ; H 4.93 ; N 4.24

1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 0.98 (3H, t, $J=6.4$ Hz), 1.13~1.85 (4H, m), 3.36 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.45 (3H, s), 4.17 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 4.42 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 4.48 (2H, s), 4.60 (4H, s), 5.54 (2H, s), 6.48 (2H, s), 6.57 (2H, s), 7.08~7.47 (15H, m), 7.59 (2H, d, $J=5.9$, 3.2 Hz)

【0100】 (実施例30) 実施例26と同様にして、2-(4-N-ベンジル-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ) -6-(4-N, N-ジベンジルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ) -4-メトキシ-1-(2-フタルイミドエチルオキシ) ベンゼン (化合物番号29) を接触還元により脱ベンジル化し、2-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ) -6-(4-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ) -1-(2-フタルイミドエチルオキシ) -4-メトキシベンゼン (化合物番号30) を得た。

元素分析: $C_{33}H_{29}N_3O_6Cl_4$ として

計算値 (%) : C 56.19 ; H 4.14 ; N 5.96

実測値 (%) : C 56.03 ; H 4.27 ; N 5.88

1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 0.99 (3H,

24

t, $J=6.1$ Hz), 1.24~1.87 (4H, m), 3.06 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.43 (3H, s), 4.16 (2H, t, $J=5.3$ Hz), 4.45 (2H, t, $J=5.3$ Hz), 5.54 (2H, s), 6.44 (2H, s), 6.55 (2H, s), 7.41 (2H, dd, $J=5.9$, 2.4 Hz), 7.66 (2H, dd, $J=5.9$, 2.4 Hz)

【0101】 (実施例31) 2-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ) -6-(4-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ) -4-メトキシ-1-(2-フタルイミドエチルオキシ) ベンゼン (化合物番号30) 30mgにエタノール2ml、過剰のヒドラジン-水和物を加え2時間還流する。次いで反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後、乾燥 (Na_2SO_4) し、減圧下溶媒を留去した。残分をシリカゲルプレパラティブTLCに付し、クロロホルム-メタノール (10:1) にて展開し、2-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ) -1-(2-アミノエチルオキシ) -6-(4-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ) -4-メトキシベンゼン (化合物番号31) 8mg (33%) を得た。

元素分析: $C_{25}H_{27}N_3O_4Cl_4 \cdot 0.5H_2O$ として

計算値 (%) : C 51.39 ; H 4.83 ; N 7.19

実測値 (%) : C 51.45 ; H 4.89 ; N 7.12

1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 0.98 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.26~1.83 (4H, m), 3.06 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.26 (2H, t, $J=5.2$ Hz), 3.50 (3H, s), 4.44 (2H, t, $J=5.2$ Hz), 5.69 (2H, s), 6.57 (2H, s), 6.69 (2H, s)

【0102】 (実施例32) N-ベンジルオキシカルボニル-L-アラニン430mgと2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホンクロリド970mgを無水ピリジン5mlに溶解させ、減圧下で濃縮乾固し、残分に無水ピリジン5mlに溶解させた2-(4-N-ベンジル-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ) -6-(4-N, N-ジベンジルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ) -1-ヒドロキシ-4-メトキシベンゼン (化合物番号24) 550mgを加え、室温にて16時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、2N硫酸で中和後、ベンゼンで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1N塩酸、飽和食塩水の順で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) 後、減圧下溶媒を留去した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、ベンゼン-酢酸エチル (20:1) 溶出部より、1-(N-ベンジルオキシカルボニル-L-アラニルオキシ) -2-(4-N-ベンジル-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ) -6-(4-N, N-ジベンジルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ) -4-メトキシベンゼン (化合物番号32) 511

mg (74%)を得た。

元素分析: $C_{65}H_{51}N_3O_7Cl_4$ として

計算値(%) : C 65.55 ; H 5.10 ; N 4.17

実測値(%) : C 65.73 ; H 5.21 ; N 4.09

1H -NMR ($CD_3OD-CDCl_3$) δ ppm : 0.96 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.21~1.78 (4H, m), 1.58 (3H, d, $J=7.6$ Hz), 3.49 (3H, s), 4.53 (2H, s), 4.65 (4H, s), 5.04 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.64 (2H, s), 6.72 (2H, s), 7.07~7.50 (20H, m)

【0103】(実施例33) 2-(4-N-ベンジル-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-1-(ベンジルオキシカルボニル-L-アラニルオキシ)-6-(4-N, N-ジベンジルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-4-メトキシベンゼン 230mg をジオキサン 4ml に溶解させ、1N塩酸 0.6ml、10%パラジウム-炭素 50mg を加え、水素気流下 3時間接触還元した。反応液をセライトを用いてろ過し、ろ液を減圧下溶媒を留去した。残分をシリカゲルプレパラティブ TLC に付し、ベンゼン-アセトン (3:1) にて展開し、1-L-アラニルオキシ-2-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェニルオキシ)-4-メトキシベンゼン (化合物番号 33) 48mg (35%)を得た。

元素分析: $C_{26}H_{27}N_3O_5Cl_4 \cdot H_2O$ として

計算値(%) : C 50.26 ; H 4.70 ; N 6.76

実測値(%) : C 50.17 ; H 4.77 ; N 6.68

1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 0.97 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.20~1.78 (4H, m), 1.54 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 3.05 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.50 (3H, s), 3.78~4.03 (1H, m), 5.72 (2H, s), 6.64 (2H, s), 6.74 (2H, s)

【0104】次に本発明の一般式(I)で表されるジフェノキシベンゼン誘導体の抗腫瘍作用試験及び製剤例を示す。

【0105】本発明の抗腫瘍作用試験: 上記方法で得ら*

*れたジフェノキシベンゼン誘導体の抗腫瘍作用は、癌種としてマウス白血病由来の L1210、マウス結腸癌由来の Colon26、ヒト結腸癌由来の DLD-1 及びヒト非小細胞肺癌由来の A549 に対する細胞増殖抑制効果をイン・ビトロで試験することにより確認することができた。

【0106】(試験例1) 浮遊性細胞であるマウス白血病由来の L1210 腫瘍細胞を RPMI 1640 培養液 (10%牛胎児血清 (FBS)、 $20 \mu M$ -2-メルカプトエタノール及び $100 \mu g/ml$ カナマイシンからなるもの) で 10^4 細胞数/ml とし、その 2ml を培養試験管 (Falcon No. 2054) に分注し、炭酸ガスインキュベータ (タバイ社製、モデル LN A-122D) 中、5%炭酸ガス下、37℃で5時間インキュベートしたのち、各濃度のジフェノキシベンゼン誘導体を添加し、さらに72時間培養した。細胞浮遊液を希釈後、細胞数をコールターカウンターで計測した。

【0107】薬剤の細胞増殖抑制効果は細胞毒性は IC₅₀ (コントロール群を対照として、細胞の増殖を 50% 阻害する濃度) で示し、数値は各濃度で行ったトリPLICATE (triplicate) の値より算出することにより求めた。

【0108】(試験例2) 接着性細胞であるマウス結腸癌由来の Colon26、ヒト結腸癌由来の DLD-1 又はヒト非小細胞肺癌由来の A549 の場合には MEM 培養液 (10%牛胎児血清 (FBS) 及び $60 \mu g/ml$ カナマイシンからなる) で 5×10^3 細胞数/ml とし、その 2ml を培養皿 (Coster No. 3512) に分注した。5%炭酸ガス下 37℃で24時間インキュベートしたのち、各濃度のジフェノキシベンゼン誘導体を添加し、さらに72時間培養した。細胞をトリプシン処理し、希釈後、細胞数をコールターカウンターで計測した。

【0109】本発明の代表的な化合物についての試験結果は表1に示す通りであり、本発明の化合物は優れた抗腫瘍作用を示すことがわかる。

【0110】

【表1】

実施例

I C₅₀ (μM)

番 号

L1210

Colon26

A549

DLD-1

13	1.57	3.55	1.30	0.38
17	3.30	0.54	0.14	13.31
18	3.44	10.67	2.86	0.53
23	0.36	0.32	0.15	0.05
26	0.08	0.11	0.13	0.05
28	0.12	0.15	0.25	0.07

【0111】急性毒性試験

本発明の化合物（化合物番号21）の急性毒性（LD₅₀）は、マウスに経口投与して調べた。そのLD₅₀は各々1000mg/kg以上であった。

【0112】さらに本発明は、化合物（I）の1種又はそれ以上の化合物を含有する医薬組成物に関するものである。本発明の化合物は、種々の通常の投与法により、ヒトに経口又は非経口的に投与可能である。本発明の上記化合物（I）の投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤又はシロップ剤等による経口投与*

* 与又は注射剤若しくは坐剤等による非経口投与をあげることができる。これらの製剤は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定剤、きょう味きょう臭剤などの添加剤を用いて、周知の方法で製造される。その使用量は、症状、年齢などにより異なるが、通常成人に対し、1日当たり0.5～1000mgを1日1回又は数回に分けて投与することができる。

【0113】（製剤例1）次の成分を含む錠剤をそれ自体公知の方法で製造した。

化合物（化合物番号21）	100mg
ラクトース	25mg
コーンスターチ	20mg
ハイドロキシプロピルメチルセルロース	4mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
PEG6000	2mg

152mg

【0114】

【発明の効果】本発明により、抗腫瘍剤として優れた性質を有する一般式（I）又は（II）で表される新規なジフェノキシベンゼン誘導体化合物及びその製造法を提供できた。また、一般式（II）で表される新規化合物※

※は、一般式（I）で表される化合物を製造する際の間体として有用である。また、一般式（III）で表される化合物は一般式（I）又は一般式（II）で表される化合物の出発原料として極めて有用な化合物である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁵
C07C 69/035
205/35

識別記号 庁内整理番号
8018-4H
7188-4H

F I

技術表示箇所